

UNIVERSITÉ DE GENÈVE - FACULTÉ DE MÉDECINE
INSTITUT PATHOLOGIQUE (PROFESSEUR : M. ASKANAZY)

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

(N° 1372)

ÉTUDE SUR L'ÉTAT DE LA MOELLE OSSEUSE DANS LA CIRRHOSE HÉPATIQUE

PAR

Jean ROSSIER (de Vevey)

1931

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1932

UNIVERSITÉ DE GENÈVE - FACULTÉ DE MÉDECINE
INSTITUT PATHOLOGIQUE (PROFESSEUR : M. ASKANAZY)

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

(N° 1372)

ÉTUDE SUR L'ÉTAT DE LA MOELLE OSSEUSE DANS LA CIRRHOSE HÉPATIQUE

PAR

Jean ROSSIER (de Vevey)

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1932

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le Professeur Askanazy, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là, émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 8 juillet 1931.

Le Doyen,

EUGÈNE BUJARD.

TRAVAIL DE L'INSTITUT PATHOLOGIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
PROFESSEUR : M. ASKANAZY

ÉTUDE SUR L'ÉTAT DE LA MOELLE OSSEUSE DANS LA CIRRHOSE HÉPATIQUE

par

Jean ROSSIER

INTRODUCTION

L'étude de la moelle osseuse dans la cirrhose hépatique n'a jusqu'à maintenant été qu'effleurée par un petit nombre d'auteurs. Dans la littérature on ne trouve, à part quelques données plus ou moins brèves et incomplètes, aucune étude systématique de la question.

Bleichröder, dans un travail sur l'état de la muqueuse gastrique dans les maladies de cœur, étudia la cirrhose hépatique en tant que maladie du sang, et parla incidemment de ses constatations sur la moelle osseuse. *Eppinger* associe au foie et à la rate la moelle osseuse dans les maladies « hépato-liénales », où il comprend les cirrhoses. *Wolownik*, de l'examen de trois cas de cirrhose (moelle costale), conclut à un « type lymphocytaire » de la moelle osseuse dans cette affection. *Roessle* donne quelques chiffres d'observations macroscopiques ; il indique clairement la complexité du problème posé, savoir, la signification de l'hyperplasie de la moelle osseuse comme manifestation primaire, ou comme effet secondaire des troubles qu'on observe chez les cirrhotiques. *Naegeli* cite la réaction myéloblastique de la moelle osseuse dans les cirrhoses.

L'étude de la moelle osseuse se justifie pour plusieurs raisons. Tout d'abord son importance quantitative, pour ainsi dire, la moelle osseuse pesant au total entre 1 kg. 6 et 3 kgs. 7 (*Mechanik*), représente un organe nullement négligeable. Ensuite son importance en tant qu'organe hémato-poïétique, puisqu'on note souvent chez les cirrhotiques de l'anémie, de la leucopénie, une diathèse hémorragique. Enfin son rôle dans le système du « Blutfilter » (*Askanazy*) la liant aux organes régulièrement touchés

dans la cirrhose, le foie et la rate. Ce qui ne signifie pas qu'on l'associe, comme certains auteurs, en tant qu'organe faisant partie du système dit réticulo-endothélial, aux maladies de ce système, parmi lesquelles on compterait la cirrhose hépatique, ou certaines de ses formes.

En outre, on pouvait se demander si on ne trouverait pas une forme de réaction telle qu'on puisse en dégager un facteur intéressant l'étiologie ou la pathogénie de la cirrhose hépatique.

TECHNIQUE

Nous avons utilisé les cas de cirrhoses autopsiés et examinés systématiquement du 17 février 1930 au 16 février 1931, à l'Institut pathologique de l'Université de Genève, pour répondre à l'enquête sur la cirrhose hépatique proposée, par la Société Internationale de Pathologie géographique.

Pour chaque cas, nous avons procédé, dans la mesure du possible, à un examen macroscopique de la moelle du fémur droit, à un frottis de moelle de côte, à un prélèvement d'un morceau de côte, d'un morceau de vertèbre, d'environ 3 centimètres 1/2 de la moelle du fémur au milieu du tiers moyen.

Fixation dans le mélange Müller-formaline.

Enrobage en paraffine de la moelle du fémur.

Enrobage en celloïdine, après décalcification par l'acide nitrique 6 % des fragments de côte et de vertèbre.

Colorations. — Pour la moelle du fémur : May-Grünwald-Giemsa, hématoxyline-éosine, van Gieson, Turnbull ;

pour le frottis de moelle costale : May-Grünwald-Giemsa ;

pour les coupes de côtes et de vertèbres : hématoxyline-éosine et van Gieson.

CLASSIFICATION DES CAS

Avant de passer à l'examen de nos cas, notons d'emblée l'importance de deux facteurs généraux pouvant influencer sur l'état de la moelle osseuse : 1° effet de l'âge ; 2° effet des maladies intercurrentes, modifiant de façon connue la myélopoïèse. L'influence du facteur âge sera examinée dans le paragraphe traitant de l'aspect et de la distribution macroscopique du tissu hématopoïétique chez nos cirrhotiques, aspect et distribution physiologiquement en rapport étroit avec l'âge (Neumann).

Sur les 48 cas examinés au total, on compte :

- a) 39 cas de cirrhose de Laennec ;
- b) 2 cas de cirrhose dite tuberculeuse ;
- c) 1 cas de cirrhose syphilitique ;
- d) 1 cas de cirrhose ictérique hypertrophique (pseudo Hanot) ;
- e) 2 cas de cirrhose pigmentaire ;
- f) 1 cas de carcinome hépato-cellulaire, à base de cirrhose ;
- g) 2 cas de foie gras cirrhotique.

a) Parmi les 39 cas de cirrhose de Laennec, il convenait d'en éliminer ceux pour qui la mort avait été causée par une maladie intercurrente susceptible de provoquer à elle seule une modification de la moelle osseuse, soit 11 cas, dont :

- 2 cas d'hémorragie cérébrale avec bronchopneumonie ;
- 2 cas de tuberculose pulmonaire avancée ;
- 2 cas de carcinome rectal et cutané avec métastases ;
- 2 cas de maladie de cœur ;
- 1 cas de méningite purulente aiguë ;
- 1 cas de myélomes multiples ;
- 1 cas de diabète.

Nous avons cependant conservé dans notre liste les cas de mort accidentelle et un cas de mort foudroyante par rupture d'une varice œsophagienne, estimant que l'interprétation de ces cas ne devait pas en souffrir.

Des 28 cas restants, 12 étaient des cirrhoses atrophiques, 9 des cirrhoses hypertrophiques, 7 cas enfin ne présentaient pas de modifications appréciables du poids du foie.

Il importait en effet de noter s'il y avait corrélation entre la forme de la cirrhose et la réaction de la moelle osseuse.

b) Des 2 cas de cirrhose dite tuberculeuse, aucun ne peut être examiné sans réserves. L'un concernait un homme de cinquante-neuf ans, avec cirrhose hémorragique et tuberculose fibro-cavitaire bilatérale pulmonaire. L'autre, une femme de soixante-cinq ans, atteinte de cirrhose tuberculeuse nette, morte de péritonite aiguë banale.

c) 1 cas de cirrhose syphilitique chez une femme de soixante-cinq ans, sans complication.

d) 1 cas de cirrhose ictérique hypertrophique, femme de trente-quatre ans.

e) 2 cas de cirrhose pigmentaire, dont l'un mort de pneumonie franche, homme de cinquante-quatre ans, et l'autre mort sans complication, homme de soixante ans.

f) 1 cas de carcinome hépato-cellulaire, à base de cirrhose chez un homme de soixante-trois ans.

g) 2 cas de foie gras cirrhotique, l'un avec mésentérite fibreuse et anévrisme aortique, homme de soixante-dix-neuf ans, l'autre chez une femme de quarante ans, morte sans complication.

a) CIRRHOSE DE LAENNEC

1. — Examen macroscopique.

Les rapports quantitatifs du tissu hématopoïétique et du tissu adipeux dans la moelle osseuse sont exprimés par la loi de Neumann : la substi-

tution de la moelle hématopoïétique par de la moelle adipeuse se fait en direction centripète et se termine dans les premières années de la vie. Inversement, l'hyperplasie, c'est-à-dire la substitution de moelle hématopoïétique à de la moelle adipeuse, se fait en direction centrifuge.

Neumann avait déjà insisté sur la persistance de tissu hématopoïétique dans les parties proximales du squelette.

Heddinger, Askanazy et Nagoya ont établi la présence, dans la majorité des cas, d'îlots hématopoïétiques, jusqu'à un âge avancé, dans les parties proximales des os longs (îlots de la tête et des régions sous-corticales supérieures du fémur, image en fourche).

La présence de moelle rouge en dehors de ces limites est désignée comme « hyperplasie », sous réserve d'un examen microscopique.

18 fois sur 20 cas, examinés de ce point de vue, nous avons trouvé dans le fémur droit, ouvert sur toute sa longueur, une modification macroscopique de la myélopoïèse, allant de la moelle bariolée de rouge dans son tiers supérieur à la moelle rouge sur toute sa hauteur, en passant par les aspects de la moelle rouge bariolée de jaune, de la moelle jaune à bord rouge, ou de la moelle rouge à bord jaune. Des 2 cas négatifs, dans l'un la moelle était jaune sur toute sa hauteur, dans l'autre sur les quatre cinquièmes inférieurs. La coloration de cette moelle hyperplasée tire en général sur le rougeâtre vineux. La consistance, parfois semi-fluide, est en général assez ferme, friable, pulpeuse. Parmi les 18 cas présentant une hyperplasie macroscopique,

7 cas étaient compris entre soixante et soixante-neuf ans.

10 cas étaient compris entre cinquante et cinquante-neuf ans.

1 cas était compris entre quarante et quarante-neuf ans.

Ce dernier montrait une moelle rouge sur toute sa hauteur.

Les 2 cas sans hyperplasie étaient âgés respectivement de quatre-vingt-un et de quarante-quatre ans, ce dernier présentant une moelle adipeuse pure.

Il semble donc que, pour des âges compris entre quarante et soixante-dix ans, le fait que, dans 18 cas sur 20, on trouve la moelle rouge bien en dehors de ses limites physiologiques, a une valeur significative. Cependant, cette valeur n'est pas absolue, l'hypérémie ou des ecchymoses pouvant donner le change.

Un résumé sommaire du contrôle microscopique montre que l'aspect macroscopique correspond dans les 18 cas ci-dessus :

9 fois, à une hématopoïèse faible ;

6 fois, à une hématopoïèse moyenne ;

3 fois, à une hématopoïèse forte.

Dans 7 cas, on note une hyperémie assez forte, correspondant :

3 fois, à une hématopoïèse faible ;

2 fois, à une hématopoïèse moyenne ;

2 fois, à une hématopoïèse forte.

Dans 3 cas, on note des hémorragies correspondant :

2 fois, à une hématopoïèse faible ;

1 fois, à une hématopoïèse forte.

En résumé, l'aspect macroscopique de la moelle du fémur, dans nos cas de cirrhose, est celui d'une moelle hyperplasiée dans 90 % environ des cas, correspondant microscopiquement, dans la moitié des cas, à une hématopoïèse faible, pour un tiers à une hématopoïèse moyenne, pour un sixième à une hématopoïèse forte. Dans 7 cas, l'hyperémie constatée microscopiquement compliquait l'aspect macroscopique, et dans 3 cas des hémorragies s'ajoutaient aux autres modifications. Un contrôle microscopique simple de l'examen macroscopique est en outre donné par l'étude de la proportion du tissu adipeux, son abondance étant inversement proportionnelle à l'activité hématopoïétique. Aussi, avant de donner les résultats microscopiques de l'étude des divers éléments de la moelle osseuse dans nos cas, faisons-nous suivre l'étude du tissu adipeux.

2. — Tissu adipeux.

La présence de tissu adipeux pur, à l'âge adulte, dans les quatre cinquièmes inférieurs du fémur, était la trouvaille habituelle; toute diminution du tissu adipeux, à plus forte raison au tiers moyen de l'os, peut être considérée comme une réaction hyperplasique de la moelle hématopoïétique. Par contre, dans la moelle costale et vertébrale, conservant leur propriété hématopoïétique jusqu'à la fin de la vie et ne présentant de moelle adipeuse pure ou en grande quantité que dans des cas définis (lipomatose, etc.), c'est l'augmentation du tissu adipeux qui aurait une signification pathologique.

Nous avons évalué la quantité approximative du tissu adipeux dans le fémur, les côtes et les vertèbres, en nous basant sur la proportion habituelle de tissu adipeux présent dans une moelle en état d'hématopoïèse moyenne.

Sur 26 fémurs examinés de ce point de vue, nous avons trouvé :

- 2 fois, du tissu adipeux pur, quarante-quatre et quatre-vingt-quatre ans;
- 8 fois, du tissu adipeux en quantité augmentée (âge moyen : soixante-trois ans) ;
- 6 fois, parties égales de tissu adipeux et hématopoïétique (âge moyen : soixante et un ans) ;
- 8 fois, tissu adipeux en quantité diminuée (âge moyen : cinquante-trois ans) ;
- 2 fois, tissu adipeux en petite quantité (cinquante et soixante-trois ans).

En outre, dans 2 cas, on a noté de l'atrophie gélatineuse. On constate donc 2 fois la présence de tissu adipeux pur, 8 fois sa prédominance, et dans 10 cas sa diminution plus ou moins marquée. En tenant compte de l'âge moyen, on constate que la quantité de tissu adipeux est proportionnelle à l'âge.

L'étude de 20 cas de moelle costale a donné :

- 2 fois, tissu adipeux en grande quantité ;
- 5 fois, en quantité augmentée ;

9 fois, parties égales de tissu adipeux et hématopoïétique (adiposité relative) ;

4 fois, quantité diminuée ;

2 fois, on a noté de l'atrophie gélatineuse.

L'étude de 20 cas de moelle vertébrale a donné :

2 fois, tissu adipeux en grande quantité ;

2 fois, tissu adipeux en quantité augmentée ;

11 fois, parties égales de tissu adipeux et hématopoïétique (adiposité relative) ;

3 fois, tissu adipeux en quantité diminuée ;

2 fois, en petite quantité.

Dans 2 cas on a noté de l'atrophie gélatineuse.

Résultats moins instructifs, mais concordant avec le fait que la moelle de ces os conserve ses propriétés hématopoïétiques jusqu'à un âge avancé, et ne présente de moelle adipeuse pure que dans des cas rares (lipomatose).

En résumé, nous trouvons microscopiquement, dans 8 % des cas, de la moelle adipeuse pure dans le fémur, et dans 92 %, la présence simultanée de tissu hématopoïétique en proportion variable, soit un pourcentage très voisin de celui de l'hyperplasie macroscopique constatée dans 90 % des cas au même endroit.

Pour ce qui est de l'état du tissu adipeux dans les côtes et les vertèbres, nous notons l'augmentation dans une minorité de cas et la fréquence d'une teneur en quantité égale à celle du tissu hématopoïétique.

3. — Myéloblastes.

Notons d'abord que la présence de myéloblastes dans la moelle osseuse des adultes a une signification pathologique. En effet, à l'état normal, on n'en rencontre pas ou presque pas et l'apparition de ces cellules jeunes, indifférenciées, indique une réaction à une cause qui peut être de nature variée (myéloses, anémie pernicieuse, hémorragies, fièvre typhoïde, cirrhose hépatique [Naegeli]).

Sur 28 cas examinés :

dans 10 cas, myéloblastes négatifs ;

— 6 cas, myéloblastes rares ;

— 8 cas, myéloblastes en nombre moyen ;

— 4 cas, myéloblastes nombreux.

Ils présentaient un aspect et une disposition habituels, en général, par groupes de 4 à 5. Pour vérifier leur nature et le rapport qu'il pouvait y avoir entre leur présence et les variations des autres éléments de la moelle osseuse, il fallait rechercher, au moyen de l'oxydase-réaction, la présence ou l'absence de granulations, indiquant ou non si ces myéloblastes appartenaient à la myélopoïèse, à l'érythropoïèse ou à la thrombopoïèse. Malheureusement, le matériel enrobé en paraffine ne se prête pas à cette réaction, et l'absence de granulations que nous avons constatée sur quelques coupes doit s'interpréter dans ce sens.

Il semble néanmoins probable qu'ils représentent dans nos cas des éléments de l'érythropoïèse, celle-ci étant, comme nous allons le voir, assez constamment active, à l'encontre de la leucopoïèse. Notons enfin que nous n'avons pas trouvé de relation nette entre la présence de myéloblastes et les âges respectifs, ou la forme de la cirrhose.

4. — Erythropoïèse.

L'évaluation du nombre des éléments de la série rouge (normoblastes, macroblastés), et l'étude de leurs caractères morphologiques a donné les résultats suivants :

Sur 26 moelles fémorales :

8 fois,	les normoblastes étaient nombreux ;
9 fois,	— — en nombre moyen ;
6 fois,	— — en petit nombre ;
3 fois,	ils étaient absents.

(Ces 3 derniers cas correspondent à 3 cas de moelle adipeuse pure).

Dans 16 cas, on a noté de la caryorhexis dont l'intensité était presque toujours parallèle à la quantité des normoblastes.

Dans 2 cas, où les normoblastes étaient très nombreux, on a trouvé quelques macroblastés.

On n'a jamais noté de mégalo blastés.

Sur 24 moelles costales :

4 fois,	les normoblastes étaient nombreux ;
12 fois,	— — en nombre moyen ;
8 fois,	— -- en nombre réduit.

Dans 9 cas, on a noté de la caryorhexis.

Dans 3 cas, on a noté des macroblastés.

Sur 18 cas de moelle vertébrale :

3 fois,	les normoblastes étaient nombreux ;
10 fois,	— — en nombre moyen ;
5 fois,	— — en nombre réduit.

Dans 8 cas, on a noté de la caryorhexis.

Si l'on étudie comparativement la moelle fémorale, costale et vertébrale, on constate que :

1° C'est la moelle fémorale, qui présente relativement l'érythropoïèse la plus marquée, mais aussi les seuls cas où elle fut nulle.

2° Que la caryorhexis était relativement la plus marquée dans la moelle fémorale, puis dans la moelle costale et vertébrale.

3° Qu'il n'y a souvent pas de parallélisme entre l'érythropoïèse dans ces différents os. Dans 4 cas même, nous avons trouvé des résultats presque contradictoires, par exemple une érythropoïèse intense dans la

moelle fémorale alors qu'elle était à peine marquée dans la moelle costale et vertébrale ou inversement.

4° Que l'ensemble de l'examen de l'érythropoïèse montre son augmentation nette dans la majorité de nos cas.

5. — Leucopoïèse.

Abstraction faite de la présence de myéloblastes et de leur signification traitées plus haut, la leucopoïèse a présenté tout au long de nos cas un aspect monotone, sans modification notable.

Sur 26 cas de moelle fémorale, elle était 3 fois nulle (moelle adipeuse), 3 fois marquée ; pour le reste, moyenne. Les 3 cas où la leucopoïèse était nulle se superposent aux 3 cas à érythropoïèse nulle.

A part cela, la leucopoïèse n'a pas semblé suivre les variations de l'érythropoïèse. Dans 6 cas, les éosinophiles étaient nombreux, dans 12 cas ils semblaient diminués. Dans 2 cas, les mastomyélocytes étaient augmentés. Dans 3 cas enfin, on a noté spécialement des corpuscules de Russel.

La leucopoïèse ne présente donc pas de modification parallèle à la leucopénie signalée par maints auteurs dans la cirrhose. L'expression de « type lymphocytaire » (Wolownik) pourrait faire penser le contraire. Mais les éléments désignés à cette époque sous le nom de « petits » ou « gros » lymphocytes ne sont de véritables lymphocytes que pour une proportion minime. Il convient d'en distinguer les myéloblastes et autres cellules sans granulations à noyau unique appartenant aux éléments myéloïdes.

6. — Thrompoïèse.

Frey, dans un travail sur les mégacaryocytes, leur nombre et leurs variations morphologiques dans divers états pathologiques, avait trouvé des chiffres bas pour 2 cas de cirrhose pigmentaire et 2 cas de cirrhose de Laennec. L'étude de la thromboïèse dans nos cas, soit du nombre des mégacaryocytes et de leur morphologie, a donné un résultat assez constant.

Sur 26 cas de moelle fémorale :

les mégacaryocytes ont été trouvés 2 fois augmentés ;
4 fois diminués ;
14 fois en petit nombre ;
6 fois en très petit nombre.

Sur 20 cas de moelle costale :

les mégacaryocytes étaient 2 fois augmentés ;
1 fois en nombre habituel ;
1 fois diminués ;
15 fois en petit nombre ;
1 fois en très petit nombre ;

Sur 17 cas de moelle vertébrale :

les mégacaryocytes étaient 2 fois augmentés ;
2 fois en nombre habituel ;
13 fois en petit nombre ;
1 fois en très petit nombre.

Pour avoir une idée de la valeur de ces appréciations relatives, nous avons compté le nombre des mégacaryocytes contenus dans 50 champs de vue (Zeiss Immersion 100, oc. 4 X, tube 160 mm., coupe d'environ 5 μ).

Nous n'avons pas, à l'instar de Frey, évalué la quantité par millimètre cube, estimant qu'en multipliant nos chiffres par le coefficient voulu, on augmentait d'autant les erreurs possibles.

Avec un nombre de mégacaryocytes	<i>augmenté</i> ,	on en trouve	9 et plus.
—	<i>habituel</i> ,	—	7-8.
—	<i>diminué</i> ,	—	5-6.
—	<i>petit nombre</i> ,	—	3-4.
—	<i>très petit nombre</i> ,	—	0-2.

Quant à l'aspect des mégacaryocytes, si l'on peut juger assez aisément de l'état de pycnose du noyau (en général lésions *post mortem*), il est beaucoup plus difficile d'avoir une estimation des granulations métachromatiques, leur absence ayant peu de signification dans un matériel prélevé souvent nombre d'heures après la mort (Geromini).

Dans 26 cas de moelle fémorale, nous avons trouvé : 2 fois des granulations bien visibles, 1 fois une pycnose nette des noyaux, 2 fois des inclusions. Pour les autres cas, on ne notait pas de modifications appréciables. En constatant une diminution aussi constante du nombre des mégacaryocytes, on pouvait se demander s'il y avait parallélisme avec la diathèse hémorragique qu'on rencontre souvent dans la cirrhose.

Parmi les 26 cas de moelle fémorale examinés plus haut, dans 10 cas on avait noté à l'autopsie une diathèse hémorragique nette (à l'exclusion des hémorragies gastro-intestinales) consistant dans la majeure partie des cas en taches purpuriques ou ecchymoses cutanées.

Correspondant à ces 10 cas, les mégacaryocytes étaient	augmentés	2 fois;
—	diminués	1 fois;
—	en petit nombre	6 fois;
—	en tr. pet. nombre	1 fois.

Les 16 cas où l'on n'avait pas noté de diathèse hémorragique présentaient tous une diminution plus ou moins marquée des mégacaryocytes. La diathèse hémorragique dans laquelle les modifications de la thrombopoïèse jouent parfois un rôle certain (leucémie, carcinomatose du squelette, certaines anémies) est expliquée souvent par d'autres lésions.

Ainsi, la diathèse hémorragique d'origine infectieuse, où nous pouvons classer un de nos deux cas où les mégacaryocytes étaient augmentés et où l'examen bactériologique du foie et de la bile avait démontré la présence de staphylocoques dorés.

Ainsi, le rôle des lésions hépatiques dans les diathèses hémorragiques, soit qu'on en accuse directement l'ictère, soit (Morawitz) les substances toxiques élaborées par un foie malade avec modifications de la thrombokinasé ou du fibrinogène.

Dans les 10 cas de diathèse hémorragique ci-dessus, nous avons trouvé :
 Sur les 8 cas présentant une diminution du nombre des mégacaryocytes :

4 fois de l'ictère :
 4 fois pas d'ictère.

Sur les 2 cas avec augmentation du nombre des mégacaryocytes, l'un cité plus haut (staphylocoques dorés), l'autre un léger ictère.

L'état des vaisseaux dans la diathèse hémorragique joue souvent le rôle principal (Schmidt), plus particulièrement dans certaines maladies hépatiques (Gouget, Fiessinger). Nous n'avons, à ce sujet, pas de données microscopiques pour nos cas.

Il faut citer enfin l'influence de certaines lésions spléniques dans la diathèse hémorragique (hypersplénie Naegeli) et la fréquence de la splénomégalie dans la cirrhose hépatique. Roessle trouve l'hyperplasie de la moelle osseuse combinée à une rate au-dessus de 200 grammes 3 fois plus souvent qu'avec une rate au-dessous de 200 grammes.

De l'étude de ces divers facteurs dans nos cas, nous retirons les chiffres suivants :

Sur 24 cas d'hyperplasie de la moelle fémorale on note :

15 fois une rate pesant plus de 200 grammes
 9 fois — — moins de 200 grammes

done, moins fréquemment que l'auteur cité plus haut.

Si l'on compare la splénomégalie avec les cas où il y a diminution des mégacaryocytes, on constate que sur 23 cas (moelle fémorale) on trouve :

14 fois une rate pesant plus de 200 grammes
 9 fois — — moins de 200 grammes

Si enfin on compare la diathèse hémorragique avec ces données, on constate que sur 9 cas de diathèse hémorragique la rate pesait :

6 fois plus de 200 grammes
 3 fois moins de 200 grammes

En résumé, l'examen de la thrombopoïèse nous montre que :

1° Le nombre des mégacaryocytes est diminué dans la grande majorité de nos cas (environ 92 % pour la moelle fémorale, 85 % pour la moelle costale, 82 % pour la moelle vertébrale).

2° La diathèse hémorragique s'est présentée 10 fois sur 26, coïncidant, dans 8 cas sur 10, avec une diminution nette du nombre de mégacaryocytes.

3° Sur 10 cas de diathèse hémorragique, il y avait 5 fois de l'ictère, dont 4 cas avec diminution des mégacaryocytes et 1 cas avec augmentation des mégacaryocytes.

4° La splénomégalie correspondait à 15 cas sur 24 d'hyperplasie de la moelle fémorale, à 14 cas sur 23 de diminution du nombre des mégacaryocytes, et à 6 cas sur 9 de diathèse hémorragique.

7. — Hémossidérose.

La fréquence de granulations d'hémossidérose contenues dans les cellules réticulaires de la moelle osseuse, les variations parallèles à l'âge, la signification en tant que signe pathologique, sont des sujets encore discutés. Son absence chez le nouveau-né semble constante (Geisenberg). Pour Askanazy, sa présence chez l'adulte est si fréquente qu'elle n'a guère de signification pathologique.

Sur 24 de nos cas examinés de ce point de vue (Turnbull), 22 présentaient de l'hémossidérose en proportion variable. Pour nous rendre compte de la valeur de cette trouvaille, nous avons effectué un contrôle sur 16 cas de tous âges morts accidentellement, au moyen de préparations fraîches de moelle osseuse et de la réaction au $(\text{NH}_4)_2\text{S}$. Nous avons trouvé de l'hémossidérose en proportion variable dans 14 cas, soit un pourcentage très voisin de celui de nos cas de cirrhose.

Il semble résulter de ce fait que l'hémossidérose se trouve aussi bien à l'état pathologique qu'à l'état normal dans environ 9 moelles osseuses sur 10.

Par contre, la quantité d'hémossidérose présente doit être appréciée, son abondance croissant beaucoup dans certaines affections (anémie pernicieuse, etc., etc.).

Sur 24 moelles fémorales, 4 en présentaient beaucoup ;

2	—	passablement ;
3	—	en quantité moyenne ;
13	—	peu ;
2	—	pas du tout.

Notons que parmi les cas avec *peu* d'hémossidérose, il s'agissait 7 fois de cirrhoses atrophiques et 5 fois de cirrhoses où le poids du foie n'excédait pas 1500 grammes. Les 5 cas classés sous « passablement » et « moyen » concernaient des cirrhoses hypertrophiques. Des 4 cas, où l'hémossidérose était en grande quantité, 3 étaient des cirrhoses atrophiques, 1 une cirrhose hypertrophique. Enfin, les 2 cas négatifs provenaient, l'un d'un stade atrophique, l'autre d'une cirrhose avec foie de 1400 grammes.

En résumé, si dans 22 cas sur 24, on trouvait de l'hémossidérose, dans plus de la moitié des cas elle était en petite quantité, le foie pesant alors moins de 1500 grammes. Des quantités supérieures correspondaient 6 fois à des cirrhoses hypertrophiques, 3 fois à des formes atrophiques, les 2 cas négatifs à des foies pesant moins de 1400 grammes.

Dans 3 cas, nous avons vu des cellules globulifères (Eppinger).

8. — Vaisseaux.

Sur 26 cas, les vaisseaux de la moelle osseuse (artérioles et veinules) n'ont présenté qu'une fois une modification appréciable avec les colorations employées, à savoir la dégénérescence hyaline de petites artères dans des canaux de Hawers (vertèbres).

9. — Os.

D'une façon générale, les os ne présentaient pas de modifications notables. Dans 1 cas, chez une femme de soixante-sept ans, un léger degré d'ostéomalacie sénile. Dans 1 cas, chez un homme de cinquante-neuf ans, de l'ostéoporose. Dans 5 cas, les trabécules osseux montraient un liséré d'aspect ostéoïde. Dans 3 cas, on a noté des traces d'apposition osseuse, et dans 3 autres cas, des figures en mosaïques.

10. — Nodules lymphatiques.

L'existence de nodules lymphatiques dans la moelle osseuse, notée tout d'abord dans différents états pathologiques (Fraenkel, Hedinger, Ohme), fut constatée dans 34 % des cas (Askanazy et Nagoya) de toute espèce, puis dans 62 % des cas (von Fischer). Leur présence ne semble pas liée nécessairement à des états pathologiques, mais leur nombre peut varier suivant les cas (splénectomie).

Sur 26 de nos cas, nous avons trouvé des follicules lymphatiques :

3 fois dans le fémur ;
5 fois dans la côte ;
5 fois dans la vertèbre.

Dans un cas, chez un homme de soixante-cinq ans, mort accidentellement, un nodule lymphatique costal présentait dans son centre de grosses cellules d'apparence épithélioïde, donnant à ce nodule l'aspect d'un follicule lymphatique dans la diphtérie.

La fréquence de la trouvaille de nodules lymphatiques représente environ :

pour le fémur.....	12 %
pour la côte.....	20 %
pour la vertèbre.....	20 %

Il semble donc qu'on se trouve ici en présence d'une diminution du pourcentage des nodules lymphatiques. Il faut toutefois tenir compte du fait que, pour le fémur, nous n'en avons examiné dans chaque cas qu'une surface relativement faible. Il en est de même, quoique à un moindre degré, pour la côte et la vertèbre dont il ne fut examiné chaque fois, microscopiquement, que peu de coupes.

Après avoir passé en revue nos cas de cirrhose de Laennec, nous examinerons quelques cas de cirrhose d'autre nature. Vu leur petit nombre, nous nous contenterons d'exposer brièvement les faits observés.

Le diagnostic anatomique donné dans chaque cas exprime le contrôle microscopique et le type de la cirrhose.

b) CIRRHOSE DITE TUBERCULEUSE

Des deux cas que nous rangeons dans cette catégorie, le premier concernait un homme de cinquante-neuf ans, avec tuberculose pulmonaire cavitaire bilatérale, foie de 1450 grammes, rate infectieuse de 350 grammes, diathèse hémorragique prononcée. Diagnostic anatomique: cirrhose hépatique hémorragique. Il ne s'agit donc pas, à proprement parler, d'une cirrhose tuberculeuse.

Macroscopiquement : la moelle osseuse était rouge dans sa moitié supérieure, bariolée dans sa moitié inférieure (hyperplasie).

Microscopiquement : myéloblastes rares ; érythropoïèse moyenne ; myélocytes neutrophiles augmentés ; mégacaryocytes, très peu ; hémossidérine, peu ; nodule lymphatique, 0.

Le second concernait une femme de soixante-cinq ans, morte de péritonite aiguë.

Diagnostic anatomique : cirrhose dite tuberculeuse. Foie de 1600 grammes ; rate de 100 grammes.

La moelle montrait de l'hyperémie, de rares myéloblastes, une érythropoïèse moyenne, une leucopoïèse sans particularités, des mégacaryocytes diminués, plusieurs nodules lymphatiques costaux et vertébraux, quelques foyers à polynucléaire dans la moelle costale, beaucoup d'hémossidérine.

De ces 2 cas, il n'y a, à notre avis, pas de conclusion à tirer, le premier n'étant pas une cirrhose tuberculeuse certaine, le second étant compliqué par des phénomènes infectieux. (Cf. péritonite, foyers de leucocytes dans la moelle costale.)

c) CIRRHOSE SYPHILITIQUE

Un cas concernant une femme de soixante-cinq ans.

Diagnostic anatomique : cirrhose syphilitique. Foie de 980 grammes ; rate de 60 grammes. *Macroscopiquement* : la moelle fémorale était bariolée de rouge dans son tiers supérieur, adipeuse dans ses deux tiers inférieurs (hyperplasie).

Microscopiquement : pas de myéloblastes, érythropoïèse assez marquée, quelques macroblastes ; leucopoïèse sans particularité.

d) CIRRHOSE ICTÉRIQUE HYPERTROPHIQUE (PSEUDO HANOT)

Un cas, concernant une femme de trente-quatre ans.

Diagnostic anatomique : cirrhose ictérique hypertrophique. Foie de 4550 grammes ; rate de 550 grammes. Abscès du pancréas, diathèse hémorragique.

Macroscopiquement : moelle fémorale rouge dans son tiers supérieur, bariolée de rouge dans son tiers moyen, jaune dans son tiers inférieur (hyperplasie).

Microscopiquement : myéloblastes nombreux, érythropoïèse prononcée, leucopoïèse diminuée; mégacaryocytes augmentés; hémossidérine, très peu; nodule lymphatique, 0.

e) CIRRHOSE PIGMENTAIRE

Deux cas, le premier chez un homme de cinquante-quatre ans, mort de pneumonie franche.

Diagnostic anatomique : cirrhose pigmentaire. *Macroscopiquement* : moelle fémorale bariolée de rouge dans sa moitié supérieure, jaune dans sa moitié inférieure (hyperplasie). *Microscopiquement* : myéloblastes nombreux; érythropoïèse moyenne; leucopoïèse sans particularité; mégacaryocytes plutôt diminués; hémossidérine en quantité moyenne, artériosclérose des petits vaisseaux.

Le second concernait un homme de soixante ans.

Diagnostic anatomique : cirrhose pigmentaire. Foie de 1500 grammes; rate de 500 grammes. Diathèse hémorragique.

Macroscopiquement : moelle fémorale rouge dans sa moitié supérieure, jaune dans sa moitié inférieure (hyperplasie).

Microscopiquement : myéloblastes en quantité moyenne; érythropoïèse moyenne, nombreux macroblastes, mastmyélocytes augmentés, mégacaryocytes en petit nombre, hémossidérine très abondante.

f) CARCINOME HÉPATO-CELLULAIRE A BASE DE CIRRHOSE

Un cas, concernant un homme de cinquante-trois ans.

Diagnostic anatomique : carcinome hépato-cellulaire à base de cirrhose. Foie de 3200 grammes; rate de 570 grammes. L'examen microscopique de la moelle montrait des myéloblastes en quantité moyenne; une érythro et une leucopoïèse moyennes, une diminution des mégaryocytes. Nombreuses métastases du carcinome sous forme d'amas de cellules polyédriques sécrétant par endroits des cylindres de bile. Hémossidérine abondante.

g) FOIE GRAS CIRRHOTIQUE (2 cas)

Le premier concernait un homme de soixante-dix-neuf ans.

Diagnostic anatomique : foie gras cirrhotique peu marqué. Foie de 930 grammes; rate de 130 grammes.

Macroscopiquement : moelle fémorale bariolée de rouge dans sa moitié supérieure, adipeuse dans sa moitié inférieure (hyperplasie).

Microscopiquement : pas de myéloblastes, érythropoïèse marquée. Leucopoïèse sans particularité, mégacaryocytes en nombre moyen. Atrophie gélatineuse du tissu adipeux, hémossidérine en petite quantité.

Le second concernait une femme de quarante ans, morte accidentellement (fractures multiples).

Diagnostic anatomique : foie gras cirrhotique.

Microscopiquement : érythropoïèse moyenne, leucopoïèse caractérisée par une très forte augmentation des myélocytes éosinophiles.

Nous ajouterons enfin le cas d'un homme de cinquante-huit ans, présentant avec une cirrhose, des myélomes multiples (compression de la moelle dorsale).

Foie de 1960 grammes ; rate de 730 grammes.

Macroscopiquement : la moelle fémorale était rouge sur toute sa hauteur.

Microscopiquement : myéloblastes en nombre moyen, érythropoïèse très forte avec nombreuses mitoses, leucopoïèse augmentée, mégacaryocytes augmentés avec zones granulaires bien visibles. Nombreux myélomes. Peu d'hémosidérine.

RÉSUMÉ DE L'EXAMEN DES CAS

a) *Cirrhose de Laennec* (28 cas).

1° Aspect macroscopique. Sur 20 cas compris entre quarante et soixante-dix ans, 18 fois on note une hyperplasie macroscopique, combinée 7 fois à l'hyperémie, 3 fois à des hémorragies. Sur 20 cas, 2 fois résultat négatif.

2° Tissu adipeux (au tiers moyen du fémur), pur dans 2 cas sur 26, mélangé en proportion variable à du tissu hématopoïétique dans 24 cas sur 26.

3° Myéloblastes présents en quantité variable dans 18 cas sur 28.

4° Erythropoïèse : dans le fémur au tiers moyen, sur 26 cas, 3 fois nulle, 6 fois faible, 17 fois moyenne ou marquée. Dans la côte, toujours présente, moyenne dans la moitié des cas, dans la vertèbre toujours présente, moyenne dans plus de la moitié des cas.

5° Leucopoïèse : nulle 3 fois sur 26, à part cela pas de modifications notables.

6° Thrombopoïèse : mégacaryocytes diminués dans 92 % des cas (fémur), 85 % (côte), 82 % (vertèbre) (1). Diathèse hémorragique : 10 fois sur 26 cas de cirrhose, correspondant 8 fois à une diminution des mégacaryocytes, 5 fois à de l'ictère, et 6 fois sur 9 à de la splénomégalie.

7° Hémosidérose : présente 22 fois sur 24 (série de contrôle [accidentés], positive 14 fois sur 16), 13 fois en petite quantité.

8° Vaisseaux : pas d'altérations notables.

(1) Diminution coïncidant dans 14 cas sur 23 avec de la splénomégalie.

9° Os : sur 26 cas, 3 fois figures en mosaïques dans les trabécules osseux, 5 fois zones ostéoïdes bordant les trabécules.

10° Nodules lymphatiques : présents dans 12 à 20 % des cas (diminution).

Il faut noter ici que nous n'avons jusqu'à présent pas établi de distinction entre les cas de cirrhose de Laennec, type atrophique ou hypertrophique. En effet, pour aucun des éléments de la moelle que nous avons examinée, nous n'avons noté de variations ou de modifications parallèles au type atrophique ou hypertrophique, sauf et dans une certaine mesure pour la teneur en hémosidérine (voir § 7).

b) *Cirrhose dite tuberculeuse* (2 cas).

L'un diagnostic incertain, l'autre complication infectieuse.

c) *Cirrhose syphilitique* (1 cas).

Hyperplasie macroscopique, érythropoïèse assez marquée.

d) *Cirrhose ictérique hypertrophique* (pseudo Hanot) (1 cas).

Hyperplasie macroscopique, myéloblastes nombreux, érythropoïèse prononcée, mégacaryocytes augmentés.

e) *Cirrhose pigmentaire* (2 cas).

Hyperplasie macroscopique, érythropoïèse moyenne, mégacaryocytes diminués. A noter que l'hémosidérose n'était pas spécialement marquée dans l'un des cas.

f) *Carcinome hépato-cellulaire à base de cirrhose*.

Myéloblastes en quantité moyenne, érythropoïèse et leucopoïèse sans particularité. Mégacaryocytes diminués ; métastases médullaires du carcinome.

g) *Foie gras cirrhotique* (2 cas).

Hyperplasie macroscopique, érythropoïèse augmentée. A noter l'atrophie gélatineuse de la moelle adipeuse dans l'un des cas, fait à rapprocher du caractère dégénératif qu'aurait, pour certains auteurs, la graisse du foie gras.

Un cas de myélomes multiples avec hyperplasie macroscopique et microscopique très marquée.

DISCUSSION

L'examen systématique de nos cas de cirrhose (de Laennec) nous permet de caractériser d'une façon assez précise l'état de la moelle osseuse.

1° La moelle osseuse est hyperplasiée macroscopiquement dans la majorité des cas.

2° La moelle osseuse présente une réaction myéloblastique, une réac-

tion érythropoïétique et une diminution de la thrombopoïèse dans la majorité des cas.

En d'autres termes, l'hyperplasie macroscopique correspond à une activité exagérée d'une partie seulement des éléments médullaires.

Il y a donc une réaction incomplète, *une réaction dissociée*.

Parmi les nombreuses causes pouvant provoquer une réaction érythropoïétique de la moelle osseuse, indiquons rapidement celles qui se rencontrent communément chez les cirrhotiques :

Influence et répercussion des hémorragies ou de la diathèse hémorragique, causes infectieuses diverses, gastrite chronique, infections biliaires et hépatiques, influence des organes génitaux et endocriniens dont le rôle, pour l'ovaire tout au moins, est nette (cf. chlorose), causes toxiques.

Tous ces facteurs peuvent agir simultanément ou non. Leur importance relative est difficile à démêler, et il n'en est pas qu'on puisse éliminer sans autre. En effet, on les retrouve tous à des degrés divers dans nos cas de cirrhose, y compris les altérations des organes génitaux étudiées parallèlement par Barrelet sur le même matériel et qui ont démontré de l'atrophie testiculaire (allant jusqu'à la fibrose) dans la majorité des cas, ainsi qu'une diminution relative du poids de la thyroïde. Il aurait été intéressant d'étudier les résultats d'un examen parallèle du sang et de la moelle osseuse dans la cirrhose. Les données cliniques nous ont manqué d'une part. D'autre part, on ne trouve pas dans la littérature d'étude de la question.

Naegeli, Sternberg, notent la leucopénie. Weill, dans un travail sur la diathèse hémorragique chez les hépatiques, donne, pour 6 cas de cirrhose, des chiffres nettement diminués du nombre des plaquettes sanguines, et admet que le trouble de la fonction hépatique empêche la production des mégacaryocytes (hypothèse que nos résultats semblent appuyer) ou augmente la destruction des plaquettes sanguines dans la rate.

Ces constatations, concordant avec les nôtres, nous amènent à penser que « la mégacaryocytopenie » des moelles cirrhotiques en est peut-être l'élément le plus caractéristique. Rappelons à ce sujet l'influence, parfois élective, de certaines intoxications : benzol (Duke), phénylhydrazine (Naegeli), sur la quantité et la qualité des mégacaryocytes.

Notons enfin l'analogie que présente, dans une certaine mesure, l'aspect de la moelle dans la cirrhose avec celui de la moelle dans l'anémie pernicieuse. Dans cette maladie aussi on trouve une dissociation de la réaction médullaire : érythropoïèse active, leucopoïèse relativement faible, mégacaryocytes en nombre très diminué. L'on pourrait dès lors se demander si, dans la cirrhose de Laennec comme dans l'anémie pernicieuse, on ne se trouve pas en présence d'une réaction de la moelle osseuse à une influence toxique primaire ou secondaire.

CONCLUSIONS

1° Nous trouvons dans 90 % des cas de cirrhose (de Laennec) une modification de l'état de la moelle osseuse.

2° Cette modification consiste en une hyperplasie à caractère particulier : réactions myéloblastiques et érythropoïétiques, diminution de la thrombopoïèse.

BIBLIOGRAPHIE

- ASKANAZY. — *Handb. des sp. Path. und Histologie*, 1/2 v. Henke-Lubarsch.
BLEICHRÖDER. — *Virchow Arch.*, 1904, n° 177.
DUKE. — D'après Askanazy, *loc. cit.*
EPPINGER. — *Wiener Kl. Wochenschr.*, 1922, n° 15.
FIESSINGER. — *Bul. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1925, n° 2.
FISCHER (VON). — *Frankf. Zeitschr. für Pathologie*, 1917, n° 20.
FRAENKEL. — D'après Askanazy, *loc. cit.*
FREY. — *Frankf. Zeitschr. für Pathologie*, 1928, n° 36.
GEISENBERG. — D'après Askanazy, *loc. cit.*
GEROMINI. — *Thèse*, Genève, 1931.
GOUGET. — *Presse Médicale*, n° 104, 1913.
HEDINGER. — *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1913, n° 46.
KLEMPERER. — *Arch. of Pathology*, 1926, n° 5.
MECKANIK. — D'après Askanazy, *loc. cit.*
MORAWITZ. — *Verhandl. der Deutsch. Pathol. Gesellschaft*, 1930.
NAEGELI. — *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, 1931.
OEHME. — D'après Askanazy, *loc. cit.*
ROESSLE. — *Henke-Lubarsch. Handb. der sp. path. Anat. und Histol.*, 1/2
SCHMIDT. — *Verhandl. der Deutsch. Pathol. Gesellschaft*, 1930.
STERNBERG. — *Henke-Lubarsch.*, 1/1.
WEILL. — *Presse Médicale*, 1922, n° 52.
WOLOWNIK. — *Zeitschr. für Klin. Medizin*, 1905-56.